

Japan Patent Office (JP)

LS # 140

Public Report of Opening of the Patent

Opening No. of patent: S 53-63375

Date of Opening: June, 6, 1978

Int.Cl.	Distinguishing mark	Japan classification	Adjustment No. in Office
C 07 D 207/08		16E 331	7242-44

Request for examination: requested

Number of claim requested: 3

Name of invention: manufacturing method for a substitution amide benzoate derivative

Application of the patent: No. S 51-136289

Date of application: Nov. 15, 1976

Inventor: Takeo Shibata

998-4, Oshidate, Inashiro-shi

Inventor: Kunio Tsukamoto

4-19-2, Komone, Itabashi-ku, Tokyo

Inventor: Rikio Ouchi

1198, Odanaka, Nakahara-ku, Kawasaki

Inventor: Hiroshi Otsuka

680-117, Ozenji, Tama-ku, Kawasaki

Inventor: Shigeru Kurata

3-14-21, Takaban, Meguro-ku, Tokyo

Inventor: Yasushi Suzuki

157, Sachigaoka, Asahi-ku, Yokohama

Applicant: Teikoku Zoki Seiyaku K.K.

5-1, 2-chome, Akasaka, Minato-ku, Tokyo

Assigned representative: Heikichi Odashima, patent attorney (and 1 other)

Detailed Report

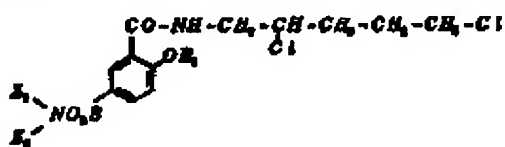
1. Name of invention
manufacturing method for a substitution amide benzoate derivative

2. Sphere of the patent application

(Claim 1)

Claim 1 is concerning a compound or manufacturing method for its acid-added salt where the compound in formula (II):

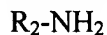
formula (II)



(In the formula, R1 indicates a low grade alkyl group; Z1 and Z2 each indicate hydrogen atoms, or together they indicate a substitution or no substitution phthaloyl group)

is reacted with the primary amine indicated by formula (III):

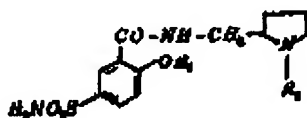
formula (III)



(in the formula, R2 indicates a low grade alkyl group),

and the reaction product is changed to an acidified salt. This compound is indicated by the following formula (I).

formula (I)



(in the formula, R1 and R2 are the same as the above.)

(Claim 2)

Claim 2 is concerning the method in claim 1 where the reaction is performed at a temperature from approximately -10°C to the boiling point of the reaction mixture.

(Claim 3)

Claim 3 is concerning the method in claim 2 where these reactions are performed between 10 to 50°C .

(Claim 4)

Claim 4 is concerning the method in claim 1 where these reactions are performed in an inert liquid medium.

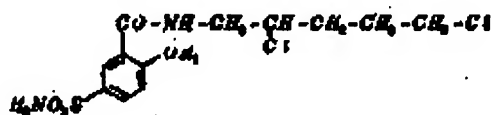
(Claim 5)

Claim 5 is concerning the method in claim 1 where the inactive liquid medium is a mixture of water and an inert organic solvent that can be mixed with water.

(Claim 6)

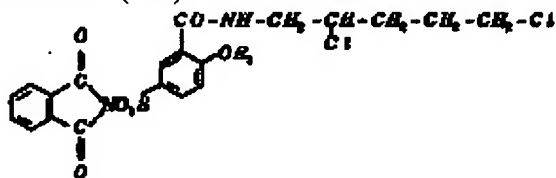
Claim 6 is concerning the method in claim 1 where the compound in formula (II) is indicated by formula (II-a)

formula (II-a)



(in the formula, R_1 indicates a low grade alkyl group)

or formula (II-c).



(in the formula, R_1 has the same meaning as the above.)

(Claim 7)

Claim 7 is concerning the method in claim 1 where the primary amine is ethyl amine.

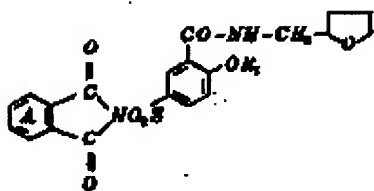
(Claim 8)

Claim 8 is concerning the method in claim 1 where the amount of primary amine is at least 4 mol, preferably 15 to 100 mol per 1 mole of the compound in formula (II).

(Claim 9)

Claim 9 is concerning the method in claim 1 where the compound of formula (II) is manufactured by treating a compound indicated by formula (IV) with thionyl chloride and:

formula (IV)



(in the formula, R1 indicates a low grade alkyl group. A could be replaced with a group which does not relate to the reaction.)

if necessary, the reaction products can be treated with ammonium, hydrozine, or amine.

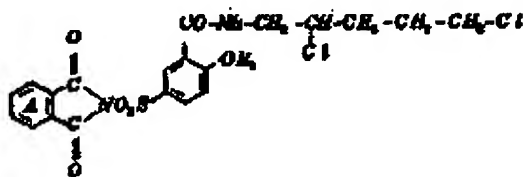
(Claim 10)

Claim 10 is concerning the method in claim 9 where the thionyl chloride treatment is performed by heating from approximately 80 to 110°C.

(Claim 11)

Claim 11 is concerning a manufacturing method for a compound or its acidified salt where the compound indicated by the formula (II-b) is treated with ammonium, hydrozine, or amine:

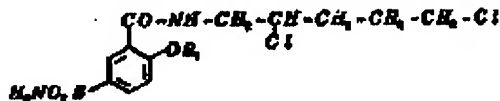
formula II-b



(in the formula, R1 indicates a low grade alkyl group, A can be replaced with a group which does not relate to reaction)

and the acquired compound indicated by the formula (II-a):

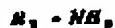
formula II-a



(in the formula, R1 has the same meaning as the above)

is reacted with a primary amine indicated by the following formula (IV):

formula IV

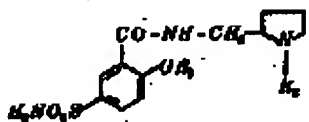


(in the formula R2 indicates a low grade alkyl group)

and if necessary, the reaction products are changed to acidified salt.

This compound is indicated by the formula (I):

formula (I)

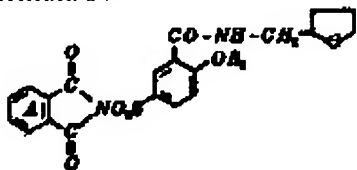


(in the formula, R1 and R2 have the same meaning as the above.)

(Claim 12)

Claim 12 is concerning a manufacturing method for a compound or its acidified salt where the compound indicated by formula (a) - (IV) is treated with thionyl chloride:

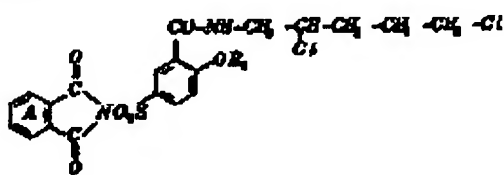
formula IV



(in the formula, R1 indicates a low grade alkyl group, A can be replaced with a group which does not relate to reaction)

and the acquired compound indicated by the formula (b) (II-b):

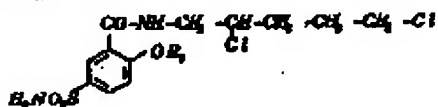
formula II-b



(in the formula, R1 and A have the same meaning as the above)

is treated with ammonium, hydrozine, or amine, and then the acquired compound indicated by the formula (c) (II-a)

formula II-a



(in the formula R1 indicates same meaning as the above)

is reacted with the primary amine indicated by the following formula (III):

formula III

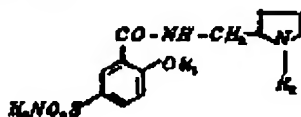


(in the formula, R2 indicates a low grade alkyl group)

and if necessary, the reaction products are changed to an acidified salt.

This compound is indicated by the formula below:

formula

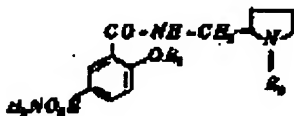


(in the formula, R1 and R2 have the same meaning as the above.)

3. Detailed explanation of the invention

This invention is concerning a manufacturing method for a substitution amide benzoate. In more detail, it is concerning a new manufacturing method for a compound or its acidified salt indicated by the following formula (I):

formula I



(in the formula, R1 and R2 each independently indicate a low grade alkyl group.)

In this detailed report, terms such as "low grade alkyl group" means a saturated aliphatic hydrogen carbide group with 1 to 6, preferably 1 to 4 carbon atoms in a straight or branched chain. For instance, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl are included.

However, in formula (I), a methyl group is especially suitable as group R1. Also, an ethyl group is especially suitable as group R2.

The substituted benzoate amide in formula (I) above has excellent properties such as vomit-stopping function and spirit-improving function, and it is an effective medical product. The compound indicated by the following formula is made into a product such as a lower vision functioning anti-ulcer agent.

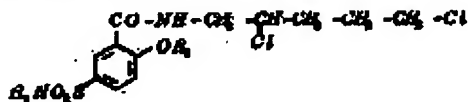
include low grade alkyl groups such as a methyl group, ethyl group; low grade alkoxy groups such as methoxy, ethoxy; nitro groups; halogen atoms such as chlorine, fluorine, etc. They can exist alone or in combinations of two or more. In the case of two or more, they can be either identical or different. As examples of a substituted phthaloyl group, there are 4-chlorophthaloyl, 4-methoxy phthaloyl, 4-nitrophthaloyl, 3-chlorophthaloyl, 3-methoxyphthaloyl, 3-nitrophthaloyl, etc.

Representative examples of compound (II) which can be used in this invention are as follows:

N-(2',5'-dichloropentyl)-2-methoxy-5-phthaloyl iminosulfonyl benzoate amide,
 N-(2',5'-dichloropentyl)-2-methoxy-5-sulfamoyl benzoate amide,
 N-(2',5'-dichloropentyl)-2-ethoxy-5-phthaloyl imino sulfonyl benzoate amide,
 N-(2',5'-dichloropentyl)-2-ethoxy-5-sulfamoyl benzoate amide,
 N-(2',5'-dichloropentyl)-2-methoxy-5-(3"-chlorophthaloyl) iminosulfonyl benzoate amide,
 N-(2',5'-dichloropentyl)-2-methoxy-5-(4"-chlorophthaloyl) iminosulfonyl benzoate amide,
 N-(2',5'-dichloropentyl)-2-methoxy-5-(3"-methoxy phthaloyl) iminosulfonyl benzoate amide,
 N-(2',5'-dichloropentyl)-2-methoxy-5-(3"-nitrophthaloyl) iminosulfonyl benzoate amide,
 etc.

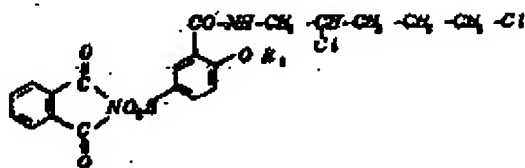
Among the compounds represented by formula (II), compounds where Z1, and Z2 are hydrogen atoms, that is, compounds with the formula below:

formula (II-a)



and compounds of formula (II) where Z1 and Z2 together indicate unsubstituted phthaloyl groups, that is, compounds with the formula below are suitable.

formula (II-c)



Among these, the compound in table (II-a) is better.

According to this invention, the compounds in formula (II) can be reacted with the primary amine of formula (III). The primary amine which can be used can be, for instance, methyl amine, ethyl amine, n- or iso-propylamine, n-, iso-, or tert-butyl amine, pentyl amine, hexyl amine, etc. They can be selected from the above compounds in

accordance with the kinds of base R2 desired for formula I. Ethyl amine is especially suitable.

The reaction above can be done at almost the same reaction conditions whether Z1 and Z2 are each hydrogen atoms in formula (II) or where Z1 and Z2 together indicate substituted or unsubstituted phthaloyl groups. In the case of two, only a closing reaction occurs. In the latter case, a closing reaction and separating reaction of the phthaloyl groups occur at the same time. The reaction can be done without solvent, or it is possible to use an excess amount of primary amine with formula (III) and let it work as a reaction agent with the solvent. In general, it should be done in an inert liquid medium, in other words, in water or an appropriate inactive organic solvent, for example, an alcohol such as methyl alcohol, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, or ethylene glycol; an ether group such as ethyl ether, tetrahydrofuran, or dioxane; an ester group such as ethyl acetate; a ketone group such as acetone or methyl ethyl ketone; an organic tertiary amine group such as triethyl amine or pyridine; a hydrogen carbide group such as benzene, toluene, or xylene; an amide group such as dimethyl formamide; a halogenized hydrogen carbide group such as dichloro methane, chloroform, or carbon tetrachloride; dimethyl sulfoxide; or a mixture of these. Among these, water or a mixture of water and water-soluble inert organic solvent are advantageous.

There is no strict restriction on the reaction temperature. Usually, the reaction is done at a temperature lower than the boiling point of the reaction mixture. Although active cooling can be done, the reaction speed will be slowed excessively at very low temperatures - in general, the temperature should be approximately at least -10° . The preferred reaction temperature is in the range of 10 to 50° , especially room temperature (approximately 15 to 35°C).

The amount of primary amine of formula (III) used is not critical, and it can be changed widely in accordance with the kinds of compounds of formula (I) and/or (III), reaction conditions, etc. In general, at least 4 mol should be used, preferably 15 to 100 mol per 1 mol of the compound of formula (II).

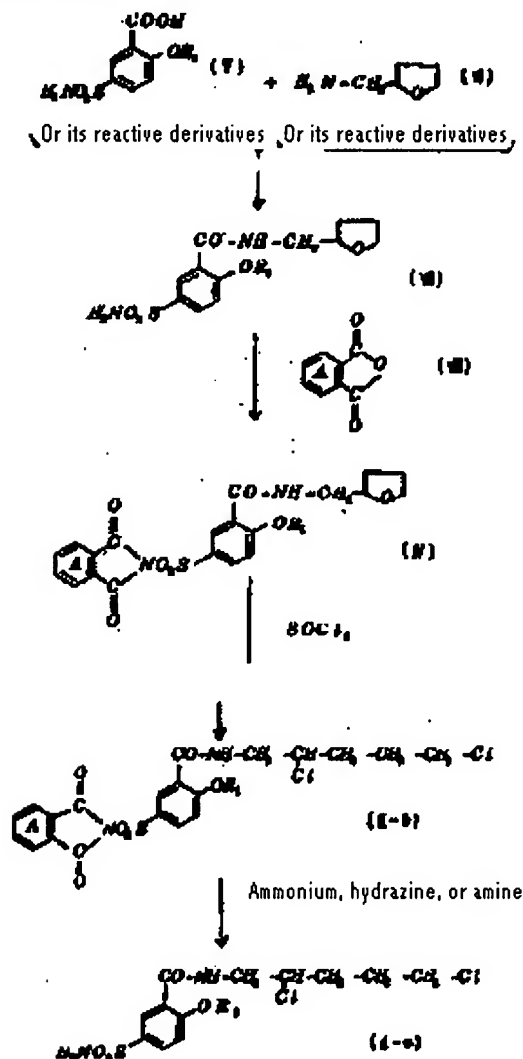
The reaction progresses very smoothly under the above conditions, and it normally takes 1 to 24 hours. If necessary, the reaction can be done in the presence of an appropriate acid bonding agent, for example, an octagonal amine such as triethyl amine, pyridine, or an alkali metal carbonate salt or alkali metal hydroxide such as hydrogen sodium carbonate, sodium carbonate, hydrogen potassium carbonate, caustic soda, etc.

Accordingly, compound (I) is acquired in the shape of a free base or in the shape of an acidified salt depending on the reaction conditions. When it is acquired in the shape of a free base, conventional methods are followed. By treating it with an appropriate acid such as an inorganic acid like hydrochloric acid, sulfuric acid, hydrobromic acid; or an organic acid such as acetic acid, oxalic acid, succinic acid, citric acid, or benzoic acid, it can be changed to an acidified salt. In addition, when it is acquired in the shape of an acidified salt, it can be changed to a free base by treating it with alkali by conventional methods. Furthermore, if necessary, it can be changed to another acidified salt.

Separation and/or refining of the compound of formula (I) and its acidified salt acquired in above from the reaction products can be done by conventional methods. For instance, it can be done by methods such as filtering, extracting, re-crystallization, chromatography, etc.

The compound of formula (II) used in the above reaction is a new compound which is not yet mentioned in the prior literature. This compound can be synthesized by the process below from the compound in conventional formula (V) below.

formula on page 618



Reaction of substituted benzoate expressed by formula (V) or its reaction derivatives (for instance, acid halide, ester, mixed acid anhydride, etc.) and the amine expressed by formula (VI) or its reaction derivatives (for instance, isocyanate, phosphazo compound, etc.) can be done by various conventional methods.

For example, it can be changed into an amide by direct condensation of the substituted benzoate expressed by formula (V) and the amine expressed by formula (VI). The reaction can be done without solvent, but it is generally done in a hydrogen carbide group such as benzene, toluene, xylene; an ether group such as tetrahydro furan, dioxane, dimethoxy ethane, diglme; an amide group such as dimethyl form amide, dimethyl

acetoamide; a halogenized hydrogen carbide group such as dichloromethane, chloroform; dimethyl sulfoxide, etc. There is no specific restriction on the reaction temperature and pressure, and it can be changed over a wide range in accordance with the starting material used. Normally, the reaction temperature is between approximately 0°C and the reflux temperature of the reaction mixture, preferably between room temperature to 200°C. The best pressure is normal pressure. The reaction can be done in the presence of a condensation agent if necessary. The condensation agent may be, for example, Lewis's acid, especially silicon tetrachloride, trichlorophenyl silane, and titanium tetrachloride, N'-ethyl-N'-diethyl aminopropyl carbodiimide, N,N'-dicyclohexyl carbodiimide, etc.; a combination of triaryl phosphin and disulfide; ferromagnetic ion exchanged resin such as Amber light IR-120, etc.

The amide process above can also be done between reactive derivatives of the substituted benzoate expressed by formula (V) (for example, alkyl carbonate anhydride, alkyl ester, etc.) and a free amine expressed by formula (VI), or between free substituted benzoate expressed by formula (V) and reactive derivatives of the amine expressed by formula (VI). This amide process can also be done without solvent if necessary. However, it is generally advantageous to do it in an inert organic solvent as stated above or an alcohol group with a high boiling point (such as ethylene glycol, glycerin, etc.). The reaction temperature and pressure are not critical. Normally, the reaction temperature is between approximately -20°C to the reflux temperature of the reaction mixture, preferably between 0 to 180°C. The best pressure is normal pressure.

The compound of (VII) can be changed to the compound of formula (IV) by reacting it with the substituted or unsubstituted phthalic anhydride of formula (VIII).

This reaction is generally performed in a solvent which is generally inert to the reaction such as an amide group like dimethyl formamide, dimethyl acetoamide, hexamethyl phosphol amide, dimethyl sulfoxide, diethylene glycol dimethyl ether, or a mixture of these. Dimethyl formamide is especially preferred.

The reaction temperature is not critical, and it can be changed over a wide range depending on the compound of formula (VII) and/or compound of formula (VIII) used or the reaction conditions. In general, a relatively low temperature under approximately 40°C is used. Cooling up to approximately -10°C may also be used. In general, room temperature (approximately 15 to 35°C) is good.

The amount of phthalic acid anhydride of formula (VIII) used is not critical either, and it can be changed over a wide range in accordance with the compound of formula (VII), reaction conditions, etc. In general, it should be at least 1.5 mol, preferably 2 to 4 mol per 1 mol of the compound of formula (VII).

In general, this reaction is promoted by the addition of a tertiary amine, for example, triethyl amine, pyridine, dimethyl aniline, N-methyl morpholin, especially, the addition of triethyl amine, and the use of such amine is preferred. The amount of such amine is not critical, and it can be used in the range of 0.8 to 2 mol per 1 mol of the compound of formula (VII).

According to the above reaction, the reaction generally takes 30 minutes to 5 hours, and the compound of formula (IV) can be collected in a high ratio. Also, as compound of formula (VII) used in this reaction, although phthalic acid anhydride itself is most suitable, if necessary, you can use 8-chlorophthalate anhydride, 4-chlorophthalate anhydride, 8-methoxy phthalate anhydride, 8-nitrophthalate anhydride.

The compound of formula (IV) above is a new compound which has not been described in prior literature, and its representative examples are as follows:
 N-(2'-tetrahydro furanyl methyl)-2-methoxy-5-phthaloyl iminosulfonyl benzoate amide,
 N-(2'-tetrahydro furanyl methyl)-2-ethoxy-5-phthaloyl iminosulfonyl benzoate amide,
 N-(2'-tetrahydro furanyl methyl)-2-methoxy-5-(3"-chlorophthaloyl) iminosulfonyl benzoate amide,
 N-(2'-tetrahydro furanyl methyl)-2-methoxy-5-(4"-chlorophthaloyl) iminosulfonyl benzoate amide,
 N-(2'-tetrahydro furanyl methyl)-2-methoxy-5-(3"-methoxy phthaloyl) iminosulfonyl benzoate amide,
 N-(2'-tetrahydro furanyl methyl)-2-methoxy-5-(3"-nitrophthaloyl) iminosulfonyl benzoate amide, etc.

The compound of formula (IV) can be turned into the compound of formula (II) when Z1 and Z2 together indicate a substituted or unsubstituted phthaloyl group by treating it with thionyl chloride, that is, the compound of formula (II-b).

Treatment by thionyl chloride is done by, for example, contacting the compound shown in formula (IV) with thionyl chloride without using solvent. As another preferred option, the materials can be dispersed or dissolved in an appropriate inert organic solvent such as an ester group like ethyl acetate, methyl acetate; halogenized hydrogen carbide group like chloroform, carbon tetrachloride, dichloromethane, dichloroethane; hydrogen carbide group like benzene, toluene, xylene.

The amount of thionyl chloride used is not critical, and it can be changed over a wide range in accordance with the compound of formula (IV) used or the reaction temperature, etc. In general, it is at least 3 mol, preferably in 5 to 20 mol ratio per 1 mol of the compound of formula (IV).

In addition, the reaction temperature is not critical either, and it can be changed in accordance with the compound of formula (IV) used or other reaction conditions. Normally, it is done in the range of approximately 70 to 150°C, preferably 80 to 110°C. Under such conditions, the reaction is completed in approximately 1 to 4 hours.

After the reaction, the reaction products are treated by either adding water or by pouring it in ice water to decompose the unreacted thionyl chloride. The compound of formula (II-b) can normally be acquired in the shape of crystals.

If necessary, the compound of formula (II-b) acquired by these methods can be separated or refined by conventional methods such as filtering, extracting, recrystallization, chromatography, etc. The compound of formula (II-b) can be supplied to the reaction in this invention either in rough condition or in refined condition.

The compound of formula (II-b) which is acquired above can be also supplied to a separation reaction of protected groups of sulfamoyl at the 5-position, that is, a substituted or unsubstituted phthaloyl group. This changes it to the compound of formula (II-a) above that is used as one of the starting materials for the method of this invention.

The separating reaction should be done under relatively mild conditions. According to this invention, it was found that ammonolysis which uses ammonium and hydrazinolysis which uses hydrazine are very effective.

Ammonolysis, hydrazinolysis, and aminosolysis of the compound of formula (II-b) can be done by conventional methods. For instance, it can be done by treating the

compound of formula (II-b) with ammonium, hydrozine (normally in the form of hydrolysis), or amine.

This treatment can be done without solvent; or, if necessary, it can be done in water or in an appropriate inactive organic solvent, for example, an alcohol such as methyl alcohol, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethylene glycol; an ether such as dimethoxy ethane, tetrahydro furan, dioxane; a ketone such as acetone, methyl ethyl ketone; an amide such as dimethyl formamide, dimethyl acetoamide; a halogenized hydrogen carbide such as dichlormethane, chloroform; dimethyl sulfoxide, or a mixture of these. It is especially advantageous to use water or a mixture of water and water-soluble organic solvent.

Although the temperature of this treatment is not critical, to avoid undesired sub-reactions, a relatively mild temperature up to approximately 50°C is generally preferred. In addition, the lower limit of temperature is not restricted specifically, but since the reaction becomes considerably slower at extremely low temperatures, it is normally at least -10°C. The preferred treatment temperature range is between 10 to 35°C.

The amount of ammonium, hydrozine, or amine is not critical either, and it can be changed over a wide range in accordance with the reaction conditions, the kind of reaction agents, etc. In general, it should be at least 1 mol, preferably in the range of 5 to 50 mol per 1 mol of compound of formula (II-b).

Under such treatment conditions, the treatment is normally complete in 1 to 24 hours.

Ammonium can be in the form of ammonium water (concentration: 5 to 28 %). Hydrozine is used in the form of hydrolysis. The amine can be a primary amine. Representative examples follow:

methyl amine, ethyl amine, propyl amine, butyl amine, alkyl amine such as hexyl amine

Among these amines, especially, when a primary low grade alkyl amine is used, depending on the reaction conditions, a ring-closing reaction may occur. When this ring-closing reaction is not desired, the above primary alkyl amine should exist in the reaction medium at a low concentration (preferably 8 to 15 %) and also at a relatively low temperature (10 to 25°C).

The compound of formula (II-a) is easier to refine in general compared to the compound of formula (II-b). When a compound of formula (I) with high purity is desired such as for medical purposes, the compound of formula (II-b) should be first changed to the compound of formula (II-a) and then changed to the compound of formula (I) as stated in this invention. The preferred method of transforming the compound of formula (II-b) to the compound of formula (II-a) is a treatment which uses ammonium or hydrozine.

The compound of formula (II-a) produced above can be separated easily from the reaction products and also can be refined according to the above methods.

According to the method in this invention so far, the substitution amide benzoate of formula (I) has excellent anti-vomit function and spirit-improving function and is effective as a medical supply. It can be manufactured at a high collecting rate and high purity without requiring expensive and hard to manufacture reaction materials and also without going through a complicated manufacturing process.

Examples of the compound of formula (I) offered by method in this invention are as follows:

N-(1'-ethyl-2'-pyrrolidinyl methyl)-2-methoxy-5-sulfamoyl benzoate amide,
 N-(1'-ethyl-2'-pyrrolidinyl methyl)-2-ethoxy-5-sulfamoyl benzoate amide,
 N-(1'-methyl-2'-pyrrolidinyl methyl)-2-methoxy-5-sulfamoyl benzoate amide,
 N-(1'-propyl-2'-pyrrolidinyl methyl)-2-methoxy-5-sulfomoyl benzoate amide.

The compound of formula (I) offered by this invention can be used as an effective ingredient of a vomit-controlling agent, medicine for psychological problems, anti-ulcer agent, etc. It can be used in the shape of a free base group as it is or in the shape of an acidified salt (for instance, hydrochloride, sulfate salt, phosphate salt, etc.) that is an acceptable form of a pharmacological agent.

In the following, this invention is going to be explained in more detail according to examples of practice.

Example of practice 1

N-(2',5'-dichloropentyl)-2-methoxy-5-phthaloyl iminosulfonyl benzoate amide (5.0 g) was added to 10 ml of 70 % ethyl amine while cooling and stirring, and it was left for one night at room temperature. Then the ethyl amine was removed by heating, and 16 ml of 10 % caustic soda solution was added, and it was heated for 30 minutes. After cooling, carbonic acid gas was blown into the reaction solution, and the crystal deposits were collected. After washing, it was dried. N-(1'-ethyl-2'-pyrrolidinyl methyl)-2-methoxy-5-sulfamoyl benzoate amide (2.72 g, collecting rate: 79.6 %) was acquired. It was recrystallized from isopropyl alcohol. Crystals with 179 to 180°C melting point (2.2 g, collective rate: 64.4 %) was acquired.

N-(2',5'-dichloropentyl)-2-methoxy-5-phthaloyl imino sulfonyl benzoate amide is acquired from the following operation.

2-methoxy-5-sulfamoyl benzoate (23.1 g) was dissolved in triethyl amine (14.1 ml) and dimethyl formamide (150 ml), and ethyl chlorate (9.7 ml) was dropped while cooling. After stirring for 2 hours, tetrahydro furfuryl amine (10.8 g) was dropped while cooling. After it was stirred for 4 hours at room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The acquired solution was recrystallized from acetone, and 26.2 g of N-(2'-tetrahydro furanyl methyl)-2-methoxy-5-sulfamoyl benzoate amide was acquired. Its melting point was 201 to 202°C. From the solution, crystals (1.8 g) were acquired. IR (KBr, cm^{-1}): 3360, 3260, 3080, 1620, NMR (DMSO, δ): around 1.8 (4H, multiple lines), 3.87 (2H, triple lines, $J = 6\text{Hz}$), around 3.8 (3H, multiple lines), 3.98 (3H, single line), 7.25 (2H, wide single line), 7.18 (1H, double line, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.88 (1H, four lines, $J = 2.5$ and 8.5 Yz), 82.8 (1H, double line, $J = 2.5\text{ Hz}$), around 8.2 (1H, multiple lines).

N-(2'-tetrahydro furanyl methyl)-2-methoxy-5-sulfamoyl benzoate amide (25.0 g) and phthalic anhydride (23.6 g) were dissolved in dimethyl formamide (75 ml). While stirring at 20 to 30°C, triethyl amine (8.84 g) was added. After 5 to 10 minutes, white crystals were deposited. It was left at room temperature for 5 hours, ice water (500 ml) was added, and it was stirred for 1 hour. When the crystals were filtered, N-(2'-tetrahydro furanyl methyl)-2-methoxy-5-phthaloyl iminosulfonyl benzoate amide (31.0 g) was acquired. Melting point: 220 to 231 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3300, 1800, 1755, 1685. NMR (DMSO, δ): 8.38 (1H, double line, $J_m 2.5\text{ Hz}$), 8.25 (1H, wide signal), σ . 18 (1H, four line, $J = 2.5$ and 8.5 Hz), 7.95 (4H, single line), 7.43 (1H, double line, $J = 8.5\text{ Hz}$),

4.00 (3H, single line), 3.70 (3H, multiple line), 3.87 (2H, tripe line, $J = 6.0$ Hz), 1.80 (4H, multiple lines).

N-(2'-tetrahydro furanyl methyl)-2-methoxy-5-phthaloyl imino sulfonyl benzoate amide (10.0 g) was added to thionyl chloride (15 ml), and it was refluxed for 4 hours. Then it was poured into ice water, and after stirring well, the deposited substance was filtered. After washing it well, N-(2',5'-dichloropentyl)-2-methoxy-5-phthaloyl iminosulfonyl benzoate amide (11.0 g) was acquired. Melting point: 198.5 to 200°C. IR (KBr, cm^{-1}); 8400, 1800, 1757, 1660. NMR (DMSO, δ): 1.90 (4H, multiple line), 3.65 (4H, multiple line), 4.01 (3H, single line), 4.20 (1H, multiple line), 7.46 (1H, double line, $J = 8.8$ Hz), 7.95 (4H, single line), 8.19 (1H, four line, $J = 2.6$ and 8.8 Hz), 8.39 (1H, double line, $J = 2.6$ Hz), 8.56 (1H, wide signal).

Example of practice 2

N-(2',5'-dichloropentyl)-2-methoxy-5-sulfamoyl benzoate amide (1 g) was added to 70 % ethyl amine solution (5 ml). It was stirred for one night at room temperature. By heating, most ethyl amine was removed, and 4 % caustic soda solution (10 ml) was added. Then carbonic acid gas was blown sufficiently. When the deposited crystals were filtered, N-(1'-ethyl-2'-pyrrolidinyl methyl)-2-methoxy-5-sulfamoyl benzoate amide (0.74 g, collecting rate: 80 %) was acquired. This was the same as the crystals acquired in example of practice 1.

A starting compound, N-(2', 5'-dichloropentyl)-2-methoxy-5-sulfamoyl benzoate amide, was acquired from the following operation.

N-(2',5'-dichloropentyl)-2-methoxy-5-phthaloyl iminosulfonyl benzoate amide (4.6 g) was added to ammonium water (28 ml) while cooling and stirring. After leaving it for one night, the deposited crystals were filtered and washed well. After drying, N-(2',5'-dichloropentyl)-2-methoxy-5-sulfamoyl benzoate amide (3.22 g, collecting ratio: 94.8 %) was acquired. These crystals were pure enough to use in the next reaction as they were. Melting point: 144 to 146°C. IR (KBr, cm^{-1}); around 3400, 1622. NMR (DMSO, δ): around 1.9 (4H, multiple line), around 3.2 (4H, multiple line), 3.98 (3H, single line), around 4.2 (1H, multiple line), 7.92 (1H, four line, $J = 2.5$, 8.5 Hz), 8.22 (1H, double line, $J = 2.5$ Hz), around 8.5 (1H, multiple line).

By performing the above reaction using diluted ethyl amine or hydrozine instead of ammonium water, N-(2',5'-dichloropentyl)-2-methoxy-5-sulfamoyl benzoate amide may be acquired as well.

Example of practice 3

N-(2',5'-dichloropentyl)-2-methoxy-5-phthaloyl iminosulfonyl benzoate (10 g) was suspended in methanol (20 ml), and a methanol (15 ml) solution of ethyl amine anhydride (15 ml) was dropped, and it was stirred for one night at room temperature. Then it was treated as in example of practice 1, and N-(1'-ethyl-2'-pyrrolidinyl methyl)-2-methoxy-5-sulfoamoyl benzoate amide (4.1 g, collecting rate: 60 %) was acquired. These crystals were the same as those acquired in example of practice 1.

Applicant: Teikoku Zoki Seiyaku K.K.

Assigned representative: Heikichi Odashima, patent attorney

Assigned representative: Yoji Esumi, patent attorney

Amendment (voluntary)

March 8, 1977

TO: Mr. Ishiro Katayama, Chief of the Patent Dept.

1. Indication of the event
S 51-136289

2. Name of invention
manufacturing method for a substituted amide benzoate derivative

3. Party who makes amendment
Relation to the event: applicant of the patent
Address: 5-1, 2-chome, Akasaka, Minato-ku, Tokyo
Name: Teikoku Zoki Seiyaku K.K.

4. Assigned representative
Address: Nippon Jitensha Kaikan, 9-15, 1-chome, Akasaka, Minato-ku, Tokyo, Japan
Name: Heikichi Odashima, patent attorney
Name: Yoji Esumi, patent attorney

5. Date of order of amendment
n/a

6. Object of amendment
Detailed explanation of invention

7. Contents of amendment
- (1) Japanese grammatical mistake
 - (2) "phthaloyl imino sulfonyl benzoate" is changed to "phthaloyl iminosulfonyl benzoate amide" on page 41 (of the original Japanese document)

公開特許公報

昭53—63375

⑪Int. Cl.²
C 07 D 207/08

識別記号

⑫日本分類
16 E 331

庁内整理番号
7242—44

⑬公開 昭和53年(1978)6月6日

発明の数 3
審査請求 有

(全 12 頁)

⑭置換安息香酸アミド誘導体の製造方法

⑮発明者 大藪宏

川崎市多摩区王禅寺680—117

⑯特 願 昭51—136289

同

倉田茂

⑰出 願 昭51(1976)11月15日

東京都目黒区鷹番3—14—21

⑱発明者 柴田健雄

同

鈴木安司

稲城市押立998—4

横浜市旭区さちが丘157

同 塚本国雄

⑲出 願 人 帝国臓器製薬株式会社

東京都板橋区小茂根4—19—2

東京都港区赤坂2丁目5番1号

同 大内力男

⑳代 理 人 弁理士 小田島平吉 外1名

川崎市中原区小田中1198

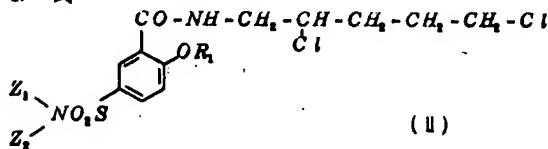
明 細 書

1 【発明の名称】

置換安息香酸アミド誘導体の製造方法

2 【特許請求の範囲】

1. 式



式中、R₁ は低級アルキル基を表わし、

Z₁ 及び Z₂ はそれぞれ水素原子を表わす

か或いは一緒になつて置換もしくは未置換

のフタロイル基を表わす、

の化合物を式

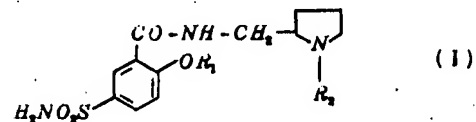


式中、R₁ は低級アルキル基を表わす、

の第一級アミンと反応せしめ、そして必要に応じて

じて、反応生成物を置換加塩に変えることを特徴

とする式



式中、R₁ 及び R₂ は前記の意味を有する、

の化合物又はその置換加塩の製造方法。

2. 該反応を約-10℃乃至反応混合物の沸点

間の温度において行なり、特許請求の範囲第1項

記載の方法。

3. 該反応を10℃～50℃において行なり、

特許請求の範囲第2項記載の方法。

4. 該反応を不活性液体媒体中に行なり、特許

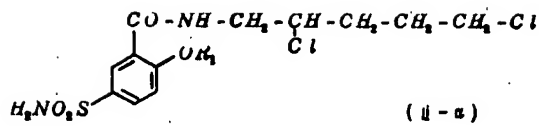
請求の範囲第1項記載の方法。

5. 該不活性液体媒体が水又は水と水混和性不

活性有機溶媒との混合物である、特許請求の範囲

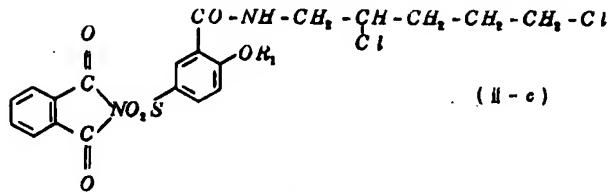
の第一級アミンと反応せしめ、そして必要に応じて

6. 該式(II)の化合物が式



式中、 R_1 は低級アルキル基を授け、

又は式

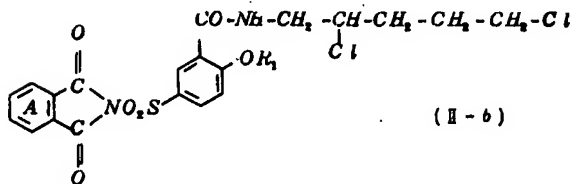


式中、 R_1 は前記の意味を有する、

の化合物である、特許請求の範囲第1項記載の方法。

7. 該第一級アミンがエチルアミンである、特許請求の範囲第1項記載の方法。

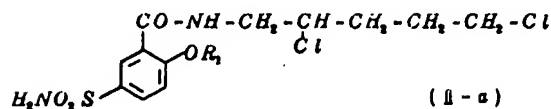
8. 該第一級アミンを該式(II)の化合物1モルに対して、少なくとも4モル、好ましくは15~100モル使用する、特許請求の範囲第1項記載の方法。



式中、 R_1 は低級アルキル基を授け、

或Aは反応に與与しない基により置換されていてもよい、

の化合物をアンモニア、ヒドラジン又はアミンで処理し、得られる式



式中、 R_1 は前記の意味を有する、

の化合物を式

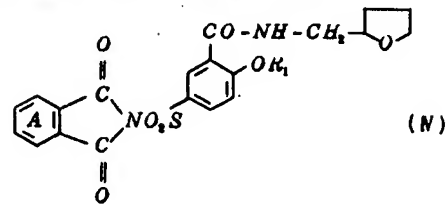


式中、 R_2 は低級アルキル基を授け、

の第一級アミンと反応せしめ、そして必要に応じて

載の方法。

9. 該式(II)の化合物を、式



式中、 R_1 は低級アルキル基を授け、

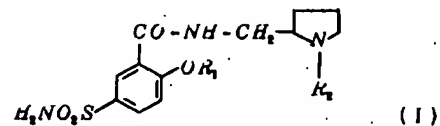
或Aは反応に與与しない基により置換されていてもよい、

の化合物を塩化チオニルで処理し、次いで必要に応じて、反応生成物をアンモニア、ヒドラジン又はアミンで処理することにより製造する、特許請求の範囲第1項記載の方法。

10. 該塩化チオニルによる処理を約80℃~約110℃の範囲の加熱下に行なり、特許請求の範囲第9項記載の方法。

11. 式

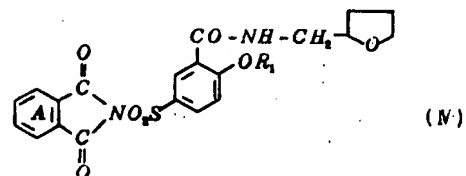
て、反応生成物を酸付加塩に変えることを特徴とする、式



式中、 R_1 及び R_2 は前記の意味を有する、

の化合物又はその酸付加塩の製造方法。

12. (a)式

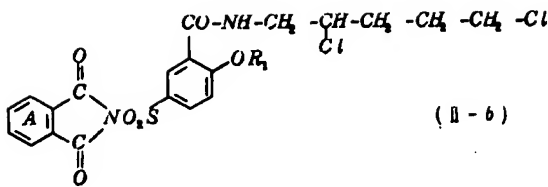


式中、 R_1 は低級アルキル基を授け、

或Aは反応に與与しない基により置換されていてもよい、

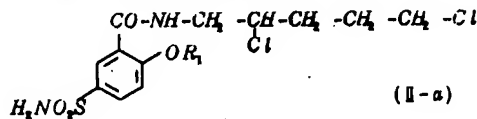
の化合物を塩化チオニルで処理し、

(b) 得られる式



式中、 R_1 、及び環 A は前記の意味を有する、
の化合物をアンモニア、ヒドラジン又はアミンで
処理し、

(d) 次いで得られる式



式中、 R_1 は前記の意味を有する、
の化合物を式

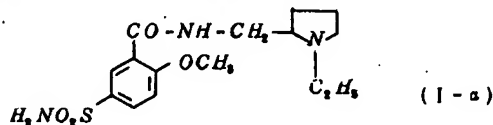


式中、 R_2 は低級アルキル基を要せず、
の第一級アミンと反応せしめ、そして必要に応じて、
反応生成物を付加塩に變更することを特徴と

直鎖状又は分岐状の炭素原子数 1 ~ 6 個、好ま
しくは 1 ~ 4 個の飽和脂肪族炭化水素基を意味し、
例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロ
ピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、
tert-ブチル基等が包含される。

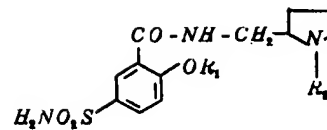
しかし、上記式 (I) において、基 R_1 とし
ては殊にメチル基が好ましく、基 R_2 としては特
にエチル基が好適である。

上記式 (I) の置換安息香酸アミドは、優れた
薬理作用、例えば制吐作用及び向精神作用を有し、
医薬品として有用な化合物である。殊に下記式



で表わされる化合物は、「スルピリド」なる一般
名のもとに視床下部作用性抗潰瘍剤として実用化
されている。

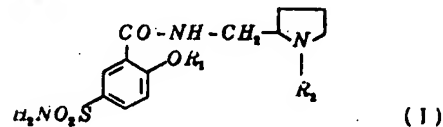
する、式



式中、 R_1 、及び R_2 は前記の意味を有する、
の化合物又はその付加塩の製造方法。

8 【発明の詳細な説明】

本発明は置換安息香酸アミドの製造方法に関し、
さらに詳しくは式

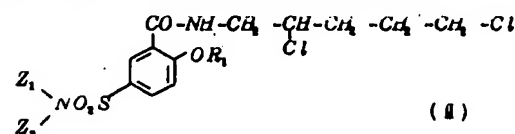


式中、 R_1 、及び R_2 はそれぞれ独立に低級
アルキル基を要せず、
の化合物又はその付加塩の新規な製造方法に関
する。

本明細書において「低級アルキル基」なる語は、

従来から上記式 (I) の化合物の製造方法は多
数提案されている（例えば、特公昭 44-28494
号公報、特公昭 49-47751 号公報、等参照）
が、従来提案されている方法は、合成困難で高価
な 1-低級アルキル-2-アミノメチルピロリジ
ンを原料として使用しなければならなかつたり、
或いは煩雑な多数の工程を必要とする、等の欠点
があり、工業的には未だ充分とは言えないもので
ある。

本発明はかかる欠点をもたない上記式 (I) の
置換安息香酸アミドの新規な製造方法を提供する
ものであり、本発明の方法によれば、式



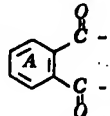
式中、 Z_1 、及び Z_2 はそれぞれ水素原子を
要せず、或いは一緒になつて置換もしくは

は未置換のフタロイル基を以て、 R_1 は前記の意味を有する、
の化合物を式



式中、 R_1 は前記の意味を有する、
の第一級アミンと反応せしめることから成る、前記式(1)の化合物又はその酸付加塩の製造方法が提供される。

上記式(II)において、「置換もしくは未置換のフタロイル基」は式



の基であり、ここで基Aは未置換であることが望ましいが、適宜反応に関与しない基により置換されていてもよい。基A上に存在し得る置換基としては、例えばメチル基、エチル基等の低級アルキル基；メトキシ、エトキシ等の低級アルコキシ基；ニトロ基；塩素、フッ素等のハロゲン原子；

アミド、

$N - (2', 5' - \text{ジクロロベンチル}) - 2 - \text{エトキシ} - 5 - \text{スルファモイル安息香酸アミド}$ 、

$N - (2', 5' - \text{ジクロロベンチル}) - 2 - \text{メトキシ} - 5 - (8'' - \text{クロロフタロイル}) \text{イミノスルホニル安息香酸アミド}$ 、

$N - (2', 5' - \text{ジクロロベンチル}) - 2 - \text{メトキシ} - 5 - (4'' - \text{クロロフタロイル}) \text{イミノスルホニル安息香酸アミド}$ 、

$N - (2', 5' - \text{ジクロロベンチル}) - 2 - \text{メトキシ} - 5 - (8'' - \text{メトキシフタロイル}) \text{イミノスルホニル安息香酸アミド}$ 、

$N - (2', 5' - \text{ジクロロベンチル}) - 2 - \text{メトキシ} - 5 - (8'' - \text{ニトロフタロイル}) \text{イミノスルホニル安息香酸アミド}$ 、等。

これら式(II)の化合物の中では、 Z_1 、及び Z_2 、及びそれぞれ水素原子を以て代わす場合の式(II)の

等が挙げられ、これらは1個のみ又は2個以上存在することができ、2個以上の場合はそれぞれ同一であつても又は相異なるつてもよい。しかして、置換されたフタロイル基の例には、4-クロロフタロイル、4-メトキシフタロイル、4-ニトロフタロイル、8-クロロフタロイル、8-メトキシフタロイル、8-ニトロフタロイル等が挙げられる。

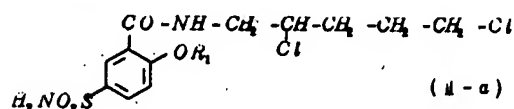
本発明の方法において使用し得る式(II)の化合物の代表例を示せば次の通りである：

$N - (2', 5' - \text{ジクロロベンチル}) - 2 - \text{メトキシ} - 5 - \text{フタロイルイミノスルホニル安息香酸アミド}$ 、

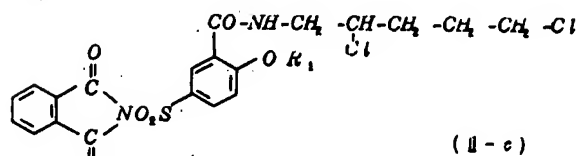
$N - (2', 5' - \text{ジクロロベンチル}) - 2 - \text{メトキシ} - 5 - \text{スルファモイル安息香酸アミド}$ 、

$N - (2', 5' - \text{ジクロロベンチル}) - 2 - \text{エトキシ} - 5 - \text{フタロイルイミノスルホニル安息香酸}$

化合物、即ち式



の化合物、及び Z_1 、及び Z_2 、が一結になつて未置換のフタロイル基を以て代わす場合の式(II)の化合物、即ち式



の化合物が好適であり、其中、式(II-a)の化合物が好ましい。

本発明に従えば、上記式(II)の化合物は、前記式(III)の第一級アミンと反応せしめられる。用いる第一級アミンとしては、例えばメチルアミン、エチルアミン、 n -または iso -プロピル

アミン、*n*-、*iso*-または*tert*-ブチルアミン、ペンチルアミン、ヘキシルアミン等が挙げられ、目的化合物〔式(1)〕に置換される基 R_1 の種類に応じて上記の中から適宜選択することができ、特にエチルアミンが好適である。

上記の反応は、出発原料の式(II)の化合物における Z_1 及び Z_2 がそれぞれ水素原子である場合及び Z_1 及び Z_2 が一緒になつて置換又は未置換のフタロイル基を表わす場合のいずれの場合も、ほぼ同じ反応条件下に行なうことができ、前者の場合には閉鎖反応のみが、として後者の場合には閉鎖反応とフタロイル基の脱炭酸反応とが一挙に起る。反応は無溶媒の状態で行なうことができ、或いは上記式(II)の第一級アミンを大過剰に用いて、反応試料と同時に溶媒の役割を果たすようにすることができるが、一般に不活性液体媒体中、即ち、水又は適当な不活性有機溶媒中、例えばメチ

ルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチレングリコールのごときアルコール類；エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのごときエーテル類；酢酸エチルのごときエステル類；アセトン、メチルエチルケトンのごときケトン類；トリエチルアミン、ピリジンのごとき有機第三級アミン類；ベンゼン、トルエン、キシレンのごとき炭化水素類；ジメチルホルムアミドのごときアミド類；ジクロルメタン、クロロホルム、四塩化炭素のごときハロゲン化炭化水素類；ジメチルスルホキシド等、或いはこれらの混合物の中で行なうことが好ましく、中でも水又は水と水混和性不活性有機溶媒との混合物が有利である。

反応の際の温度には数箇な制約はないが、反応は通常反応混合物の沸点以下の温度で行なわれ、冷却下においても実施することができるが、あま

り低温では反応速度が過度に遅くなるので、一般に約-10℃以上とするのが有利である。しかし、好適な反応温度は10℃~50℃の範囲、特に(約15~35℃程度)である。

式(III)の第一級アミンの使用量は臨界的ではなく、式(1)及び/又は式(III)の化合物の種類、用いる反応条件等に応じて広範囲に変えることができるが、一般に式(II)の化合物1モルに対して少なくとも4モル、好ましくは15~100モルの範囲の量を使用するのが適当である。

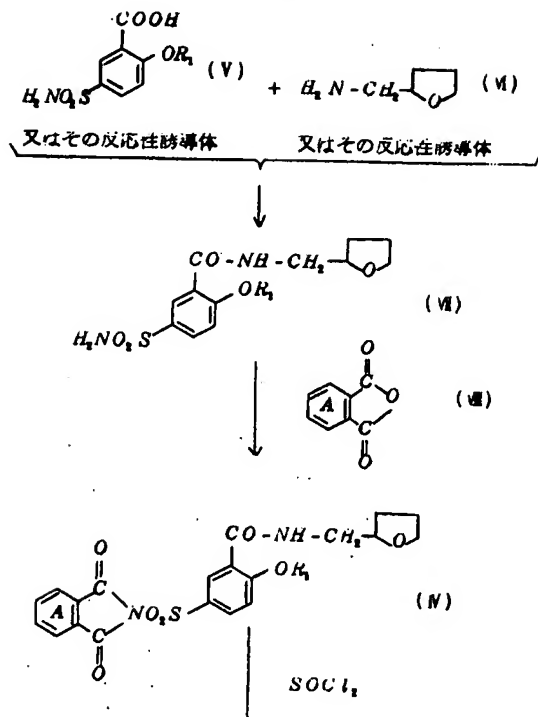
上記条件下に反応は極めて円滑に進行し、通常1~24時間で終らせることができるが、必要に応じて、適当な触媒剤例えばトリエチルアミン、ピリジン等の第三級アミン、または炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、苛性ソーダ等のアルカリ金属炭酸塩またはアルカリ金属水酸化物の存在下に反応を行なつてもよい。

このようにして式(1)の化合物は、用いた反応条件により、遊離塩基の形又は塩付加塩の形で得られる。遊離塩基の形で得られる場合、常法に従い、適当な酸例えば塩酸、硫酸、炭化水素酸等の有機酸或いは酢酸、シユウ酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸等の有機酸等と処理することにより、塩付加塩に変えることができ、また、塩付加塩の形で得られる場合には、常法によりアルカリで処理して遊離塩基にすることができ、さらに必要に応じてそれを他の塩付加塩に変えてもよい。

かくして得られる式(1)の化合物又はその塩付加塩の又は混合物からの分離及び/又は精製は、常法に従い、例えば抽出、油出、再結晶、クロマトグラフィー等の手段により行なうことができる。

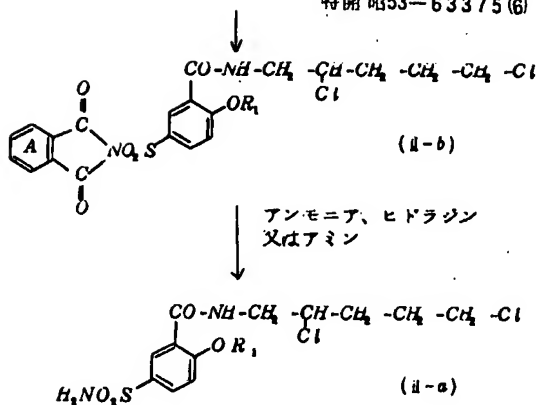
上記反応に用いられる式(II)の化合物は、従来の文献に未載の新規な化合物であり、該化合物は公知の下記式(V)の化合物から下記の工程を

経て合成することができる。



接合により行なうことができる。反応は無溶媒の状態で行なうこともできるが、一般に不活性有機溶媒中、例えばベンゼン、トルエン、キシレンの如き炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ダイグライムの如きエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドの如きアミド類；ジクロロメタン、クロロホルムの如きハロゲン化炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどの中で行なうのが好ましい。反応温度及び圧力には特に制約はなく、使用する原料物質等に応じて広範に変化させることができるが、通常反応温度は約0℃乃至反応混合物の沸騰温度、好ましくは室温乃至200℃であり、圧力は有利には常圧である。また、反応は必要に応じて、縮合剤の存在下に実施することができ、使用する縮合剤としては、例えばルイス酸、特に四塩化硅素、トリクロロフェニルシラン及び四塩化

特開 昭53-63375(6)



式(V)で表わされる置換安息香酸又はその反応性誘導体(例えば酸ハライド、エステル、混合酸酐水合物)と式(VI)で表わされるアミン又はその反応性誘導体(例えばイソシアネート、ホスファゾ化合物等)とのアミド化反応はそれ自体公知の種々の方法に従って行なうことができる。

例えば、酸アミド化は式(V)で表わされる置換安息香酸と式(VI)で表わされるアミンとの直

チタン等、N-エチル-N'-ジエチルアミノプロピルカルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド等；トリアリールフォスフィンとジスルフィドとの組合せ；アンバーライトIR-120等の強酸性イオン交換樹脂が挙げられる。

また、上記アミド化は、前記式(V)で表わされる置換安息香酸の前述した如き反応性誘導体(例えばアルキル炭酸無水物、アルキルエステルなど)と前記式(VI)で表わされる遊離アミンとの間で、或いは前記式(V)で表わされる遊離の置換安息香酸と前記式(VI)で表わされるアミンの前述した如き反応性誘導体との間で行なうこともできる。本アミド化もまた、必要に応じて溶媒を用いずに行なうこともできるが、通常上記した如き不活性有機溶媒又は高沸点のアルコール類(例えばエチレングリコール、グリセリン等)中に行なうのが有利である。反応温度及び圧力は臨

界的ではないが、通常反応温度としては、約-20℃乃至反応混合物の凝固温度、好ましくは0℃乃至180℃であり、圧力は有利には常圧である。

かくして得られる式(VI)の化合物は次いで式(VII)の置換又は未置換のフタル酸無水物と反応せしめることにより、式(N)の化合物に変えることができる。

本反応は一般に反応に対して不活性な溶媒、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド、ジエチレングリコールジメチルエーテル乃至これらの混合物中で行なわれ、特にジメチルホルムアミドが望ましい溶媒である。

反応温度は臨界的ではなく、用いられる式(VII)及び/又は式(VIII)の化合物の種類や他の反応条件等により広範囲に変えることができるが、一般に

約40℃以下の比較的低温が使用され、冷却下、好ましくは約-10℃までの冷却条件も用い得る。一般に室温(約15~85℃程度)が好ましい。

式(VII)のフタル酸無水物の使用量はまた臨界的ではなく、式(VII)の化合物の種類、反応条件等に応じて広範囲に変えることができるが、一般に式(VII)の化合物1モルに対して少なくとも1.5モル、好ましくは2~4モルの割合で使用するのが望ましい。

該反応は一般に第三級アミン例えばトリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン等、特にトリエチルアミンの添加により促進され、そのようなアミンを使用することが好ましい。かかるアミンの使用量は臨界的ではないが、通常式(VII)の化合物1モルに対して0.8~2モルの範囲で使用することができる。

上記の反応によれば、一般に80分~5時間で

反応が終了し、式(N)の化合物が高収率で得られる。なお、本反応に使用される式(VII)の化合物としては無水フタル酸それ自体が最も好適であるが、必要に応じて、8-クロロフタル酸無水物、4-クロロフタル酸無水物、8-メトキシフタル酸無水物、8-ニトロフタル酸無水物などを用いてもよい。

かくして得られる式(N)の化合物は従来の文献に未載の新規な化合物であり、その代表例を示せば次の通りである。

N-(2'-テトラヒドロフラニルメチル)-2-メトキシ-5-フタロイルイミノスルホニル安息香酸アミド、
N-(2'-テトラヒドロフラニルメチル)-2-エトキシ-5-フタロイルイミノスルホニル安息香酸アミド、
N-(2'-テトラヒドロフラニルメチル)-2-

-メトキシ-5-(8"-クロロフタロイル)イミノスルホニル安息香酸アミド、
N-(2'-テトラヒドロフラニルメチル)-2-メトキシ-5-(4"-クロロフタロイル)イミノスルホニル安息香酸アミド、
N-(2'-テトラヒドロフラニルメチル)-2-メトキシ-5-(8"-メトキシフタロイル)イミノスルホニル安息香酸アミド、
N-(2'-テトラヒドロフラニルメチル)-2-メトキシ-5-(8"-ニトロフタロイル)イミノスルホニル安息香酸アミド、等。

上記式(N)の化合物は次いで塩化チオニルで処理することにより、Z₁及びZ₂が一緒になつて置換又は未置換のフタロイル基を被覆す場合の式(II)の化合物、即ち式(II-b)の化合物にすることができる。

該塩化チオニルによる処理は、例えば、式(N)

の化合物を、無触媒の状態で又は適量しくは適当な不活性有機溶媒例えば酢酸エチル、酢酸メチルの如きエステル類；ジクロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、ジクロロエタンの如きハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンの如き炭化水素類、中に溶解乃至分散した状態で、塩化チオニルと接触せしめることにより行なわれる。

塩化チオニルの使用量は厳密ではなく、使用する式(N)の化合物の種類や反応温度等に応じて広範囲に変えることができるが、一般に式(N)の化合物1モルに対して少なくとも0.5モル、好ましくは0.5~2.0モルの割合で使用するのが有利である。

また、反応温度も臨界的ではなく、使用する式(N)の種類や他の反応条件に応じて変えることができるが、通常約70℃~約150℃の範囲、

好ましくは80~110℃の範囲の加熱下に反応を行なうのが好ましい。かかる条件下に反応は大体1~4時間で終了する。

反応終了後、反応混合物は水を添加するか又は水水中に注ぎ込むことにより、未反応の塩化チオニルを分解させれば、前記式(II-b)の化合物が、通常は結晶の形で得られる。

かくして得られる式(II-b)の化合物は、必要に応じて、伊過、抽出、再結晶、クロマトグラフィー等の公知の任意の手続により、反応混合物から分離することができ又は精製することができ、この式(II-b)の化合物は粗製の状態で又は精製した後前記本発明による反応に供することができる。

上記で得られる式(II-b)の化合物は、さらに5-位のスルファモイル基の保護基、即ち置換又は未置換のフタロイル基の離脱反応に付すこと

ができ、これにより本発明の方法の出発原料の1つとして使用される前記式(II-a)の化合物に換えられる。

該離脱反応は比較的穏和な条件下に行なうのが有利であり、本発明によれば、アンモニアを用いるアンモノリシス、ヒドラジンを用いるヒドラジノリシス及びアミンを用いるアミノリシスが極めて有効な手段であることが見い出された。

式(II-b)の化合物に対するアンモノリシス、ヒドラジノリシス及びアミノリシスはそれぞれ本公知の方法で行なうことができ、例えば式(II-b)の化合物をアンモニア、ヒドラジン（通常は水和物の形で）又はアミンで処理することにより達成される。

該処理は溶媒の存在下で行なうことができ、或いは必要に応じて、水又は適当な不活性有機溶媒例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、

イソプロピルアルコール、エチレングリコールの如きアルコール類；ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサンの如きエーテル類；アセトン、メチルエチルケトンの如きケトン類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドの如きアミド類；ジクロロメタン、クロロホルムの如きハロゲン化炭化水素類；ジメチルスルホキシド等或いはこれらの混合物の中で行なうこともでき、特に水又は水と水混和性有機溶媒との混合物中に行なうのが有利である。

該処理の温度は臨界的ではないが、望ましくない副反応を避けるために一般に約50℃までの比較的穏やかな温度条件の使用が好ましい。温度の下限も厳密に制約されるものではないが、あまり低温では反応速度が著しく遅くなるので、通常約-10℃以上とするのが適当であり、好適な処理温度範囲は10~85℃である。

アンモニア、ヒドラジン又はアミンの使用量もまた臨界的ではなく、使用する反応条件、反応試剤の種類等に応じて広範に変えることができるが、一般に式(Ⅱ-6)の化合物1モルに対して、少なくとも1モル、好ましくは5~50モルの範囲が有利である。

かかる処理条件下に上記処理は通常1~24時間で終わらせることが適当である。

アンモニアは通常アンモニア水(濃度5%~28%)の形で使用することができ、ヒドラジンは水和物の形で使用する。また、アミンとしては、第一級アミンも使用可能であり、その代表例を示せば次の通りである。

メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミン、ヘキシルアミンの如きアルキルアミンなど。

上記アミンの中で特に第一級低級アルキルアミ

ンを使用する場合には、用いる反応条件によつては、消滅反応も起る可能性があるので、かかる閉鎖反応を望まない場合には、概第一級アルキルアミンを反応媒体中低濃度(好ましくは8~15%)で存在せしめ且つ比較的低温(10~25℃)で反応せしめることが望ましい。

式(Ⅱ-6)の化合物は式(Ⅱ-6)の化合物よりも一般に清製が容易であり、医薬品用途における如く高純度の式(Ⅰ)の化合物の製造が望まれる場合には、式(Ⅱ-6)の化合物を一旦式(Ⅱ-6)の化合物に変えた後、本発明に従つて式(Ⅰ)の化合物に変えることが有利である。しかし、好適な式(Ⅱ-6)の化合物からの式(Ⅱ-6)の化合物への転換法は、アンモニア又はヒドラジンをを用いる処理である。

かくして生成せしめられた式(Ⅱ-6)の化合物は前述した如き方法により、反応混合物から容

易に分離し且つ精製することができる。

以上述べた本発明の方法によれば、優れた制吐作用及び向精神作用を有し医薬として有用な式(Ⅰ)の置換安息香酸アミドを、合成困難で高価な反応原料を必要とすることなく且つ同ら煩雑な製造工程を要することなく、高収率且つ高純度で製造することができる。

本発明の方法により提供される式(Ⅰ)の化合物を例示すれば次の通りである。

$N-(1'-エチル-2'-ピロリジニルメチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド$ 、

$N-(1'-エチル-2'-ピロリジニルメチル)-2-エトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド$ 、

$N-(1'-メチル-2'-ピロリジニルメチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸ア$

ミド、

$N-(1'-プロピル-2'-ピロリジニルメチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド$ 。

本発明によつて提供される上記式(Ⅰ)の化合物はそのまま塩酸塩の形で或いは製剤上許容し得る置付加塩(例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等)の形で、制吐剤、精神科治療薬、抗潰瘍剤等の医薬の有効成分として使用することができる。

以下実施例によつて本発明をさらに説明する。

実施例 1

$N-(2',5'-ジクロロベンチル)-2-メトキシ-5-フタロイルイミノスルホニル安息香酸アミド(5.0g)$ を70%エチルアミン10mlに冷却条件下に加え、室温にて一夜放置する。加熱によつてエチルアミンを蒸気、10%苛性ソーダ溶液16mlを加え、80分間加熱する。冷却後、

反応液に炭酸ガスを十分に吹き込み、析出する結晶を回収し、水洗後乾燥する。*N*-(1'-エチル-2'-ピロリジニルメチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド(2.72g、収率79.6%)を得る。融点177~179°C。イソプロピルアルコールから再結晶して融点179~180°Cの結晶(2.2g、収率64.4%)を得る。

原料化合物の*N*-(2',5'-ジクロロベンチル)-2-メトキシ-5-フタロイルイミノスルホニル安息香酸アミドは以下の操作で得られる。

2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸(2.31g)をトリエチルアミン(14.1ml)およびジメチルホルムアミド(150ml)に溶かし、クロルギ酸エチル(9.7ml)を冷却下に滴加する。2時間攪拌した後、テトラヒドロフルフリルアミン(10.8g)を冷却下に滴加する。室温にて4

時間攪拌した後、減圧下に溶媒を除去する。得られる残渣をアセトンから再結晶して2.62gの*N*-(2'-テトラヒドロフラニルメチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミドが得られる。融点201~202°C。母液からさらに結晶(1.8g)が得られる。*IR*(KBr, cm^{-1}): 8860, 8260, 8080, 1620. *NMR*(DMSO, δ): 1.8付近(4H, 多重線), 3.87(2H, 三重線, $J=6\text{Hz}$), 3.8付近(8H, 多重線), 3.96(8H, 一重線), 7.25(2H, 巾広い一重線), 7.18(1H, 二重線, $J=8.5\text{Hz}$), 7.88(1H, 四重線, $J=2.5$ および 8.5Hz), 8.28(1H, 二重線, $J=2.5\text{Hz}$), 8.2付近(1H, 多重線). *N*-(2'-テトラヒドロフラニルメチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド(25.0g)および無水フタル酸(23.6g)

をジメチルホルムアミド(75ml)に溶解し、20~30°Cで攪拌しつつトリエチルアミン(8.84g)を加える。5~10分後に白色結晶が析出する。このまゝ5時間室温に放置した後、氷水(500ml)を加え1時間攪拌する。析出した結晶を回収すると*N*-(2'-テトラヒドロフラニルメチル)-2-メトキシ-5-フタロイルイミノスルホニル安息香酸アミド(81.0g)を得る。融点229~231°C。*IR*(KBr, cm^{-1}): 8800, 1800, 1755, 1685. *NMR*(DMSO, δ): 8.88(1H, 二重線, $J=2.5\text{Hz}$), 8.25(1H, 巾広いシグナル), 8.18(1H, 四重線, $J=2.5$ および 8.5Hz), 7.95(4H, 一重線), 7.48(1H, 二重線, $J=8.5\text{Hz}$), 4.00(8H, 一重線), 3.70(8H, 多重線), 3.87(2H, 三重線, $J=6.0\text{Hz}$), 1.80(4H, 多重線)。

N-(2'-テトラヒドロフラニルメチル)-2-メトキシ-5-フタロイルイミノスルホニル安息香酸アミド(10.0g)を塩化チオニル(15.4)に加え4時間塩流する。氷水中に沈び、よく攪拌した後析出物を回収しよく水洗すると*N*-(2',5'-ジクロロベンチル)-2-メトキシ-5-フタロイルイミノスルホニル安息香酸アミド(11.0g)を得る。融点198.5~200°C。*IR*(KBr, cm^{-1}): 8400, 1800, 1757, 1660. *NMR*(DMSO, δ): 1.90(4H, 多重線), 3.65(4H, 多重線), 4.01(8H, 一重線), 4.20(1H, 多重線), 7.46(1H, 二重線, $J=8.8\text{Hz}$), 7.95(4H, 一重線), 8.19(1H, 四重線, $J=2.6$ および 8.8Hz), 8.89(1H, 二重線, $J=2.6\text{Hz}$), 8.55(1H, 巾広いシグナル)。

実施例 2

$N-(2', 5'-ジクロロベンチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド$ (1 g) を 70 ml エチルアミン水溶液 (5%) に加え、室温で、室温にて一夜放置する。加熱して大部分のエチルアミンを除去し、4% 苛性ソーダ溶液 (10 ml) を加える。炭酸ガスで十分に吹き込み、析出する結晶を回収すると $N-(1'-エチル-2'-ピロリジニルメチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド$ (0.74 g, 収率 80%) が得られる。これは実施例 1 で得られる結晶と同定した。

原料化合物の $N-(2', 5'-ジクロロベンチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド$ は以下の操作で得られる。

$N-(2', 5'-ジクロロベンチル)-2-メトキシ-5-フタロイルイミノスルホニル安息香酸アミド$ (4.6 g) を濃アンモニア水 (28 ml)

特開 昭 53-63375(11)
に冷却攪拌下に加える。一夜放置した後、析出する結晶を回収し、よく水洗し、乾燥すると $N-(2', 5'-ジクロロベンチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド$ (3.22 g, 収率 94.8%) が得られる。この結晶は次の次の反応に供せられるに充分な純度を有している。融点 $144 \sim 146^\circ\text{C}$ 。IR (KBr, cm^{-1}): 8400 付近, 1622。NMR (DMSO, δ): 1.9 付近 (4H, 多重線), 3.2 付近 (4H, 多重線), 3.98 (8H, 一重線), 4.2 付近 (1H, 多重線), 7.82 (1H, 二重線, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.28 (2H, 広い一重線), 7.92 (1H, 四重線, $J=2.5, 8.5\text{ Hz}$), 8.22 (1H, 二重線, $J=2.5\text{ Hz}$), 8.5 付近 (1H, 多重線)。

アンモニア水の代りに稀釈されたエチルアミン又はヒドラジンを用いて上記の反応を行なうこ

とによつて、同様に $N-(2', 5'-ジクロロベンチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド$ が得られる。

実施例 8

$N-(2', 5'-ジクロロベンチル)-2-メトキシ-5-フタロイルイミノスルホニル安息香酸アミド$ (10 g) をメタノール (20 ml) に懸濁させ、無水エチルアミン (15 ml) のメタノール (15 ml) 溶液を滴加し、室温にて一夜攪拌する。実施例 1 と同様に処理して $N-(1'-エチル-2'-ピロリジニルメチル)-2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸アミド$ (4.1 g, 収率 60%) を得る。この結晶は実施例 1 で得られるものと一致した。

出 願 人 帝國機器製薬株式会社

代 理 人 弁護士 小田島 平 吉

同 弁護士 江 角 洋 治

手 続 補 正 書 (自 他)

昭和 52 年 8 月 8 日

特許庁長官 片 山 石 郎 殿

1. 事件の表示

昭和 51 年特許第 136289 号

2. 発明の名称

安息香酸アミド誘導体の製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都港区赤坂二丁目 5 番 1 号

名 称 (299) 帝國機器製薬株式会社
(氏 名)

4. 代 理 人 干 107

住 所 東京都港区赤坂一丁目 9 番 15 号
日本自転車会館

氏 名 (6078) 弁護士 小 田 島 平 吉

住 所 同 上

氏 名 (7421) 弁護士 江 角 洋 治

5. 補正命令の日付

昭和 52 年 8 月 8 日

6. 補正の対象

特許請求の範囲の記載

7. 補正の内容

(1) 明細書第18頁第16～17行に「Z₁及びZ₂及びそれぞれ」とあるを「Z₁及びZ₂がそれぞれ」と訂正する。

(2) 同第41頁第6～7行に「フタロイルイミノスルホニル安息香酸」とあるを「フタロイルイミノスルホニル安息香酸アミド」と訂正する。

以 上